February 1986
(edited March 1989)

Chlorpyrifos

Guideline

The maximum acceptable concentration (MAC) for chlorpyrifos in drinking water is 0.09 mg/L (90 µg/L).

Identity, Use and Sources in the Environment

Chlorpyrifos ($C_9H_{11}Cl_3NO_3PS$) is an organophosphorus insecticide used for the control of mosquitoes, flies, various crop pests in soil and on foliage, household pests and aquatic larvae. It is also used on sheep and cattle for the control of ectoparasites. Annual use in Canada is in the range of 100 000 to 500 000 kg.[1]

The vapour pressure of chlorpyrifos is 2.49×10^{-3} Pa at 25°C, and its solubility in water is 2 mg/L at 25°C.[2] Reported log octanol–water partition coefficients are high, ranging from 4.82 to 5.11.[3]

Chlorpyrifos is tightly absorbed by soil and is not expected to leach significantly.[4] It persists in soil for 60 to 120 days,[5] with degradation being primarily due to microbial action.[6] Products of degradation include 3,5,6-trichloro-2-pyridinol, which is subsequently broken down to organochlorine compounds and carbon dioxide.[7] The rate of hydrolysis of chlorpyrifos in water increases with pH and temperature and is enhanced by the presence of copper.[5] Between 30 and 60% of the total amount of chlorpyrifos in the aqueous phase may disappear within 24 hours through adsorption, degradation and vaporization.[8]

Exposure

Chlorpyrifos was not detected in a survey of 511 samples from municipal and private drinking water supplies encompassing Metropolitan Toronto (1971 to 1982), Manitoba (1986) and Alberta (1978 to 1985) (detection limits 0.20 and 0.04 µg/L).[9] It was not found in 446 samples taken from surface waters of the Grand River and Thames River basins, although nearly 3000 and 7500 kg/year, respectively, had been used in these areas (detection limit 0.1 µg/L).[10]

Based on the residue tolerance limits set by the Food Directorate of the Department of National Health and Welfare,[11] the theoretical maximum daily intake of chlorpyrifos from food is 0.07 mg/d, which represents 10% of the acceptable daily intake (ADI) of 0.7 mg/d for a 70-kg adult.[12] Chlorpyrifos was detected in only 49 of 6391 domestic food samples in the United States, 94% of which had concentrations below 2.0 ppm; in imported foods, chlorpyrifos was detected in 1777 of 12 044 samples, with all but five samples containing concentrations at or below 0.5 µg/g.[13] The average daily dietary intake of chlorpyrifos has been estimated to be 0.241 µg, based on the U.S. market basket survey.[14]

Analytical Methods and Treatment Technology

Organophosphorus insecticides in water may be analysed by extraction separately into hexane and dichloromethane, separation by gas chromatography and flame thermionic or flame photometric detection (detection limit 1 µg/L);[15] separation may also be accomplished by gas/liquid chromatography, followed by flame photometric detection (detection limit 0.1 µg/L).[16]

No information was found on the effectiveness of current treatment technologies in removing chlorpyrifos from drinking water.

Health Effects

Chlorpyrifos is readily absorbed from the gastro-intestinal tract and is rapidly metabolized. Metabolites are excreted principally in the urine and to a lesser extent in the faeces; the main metabolites are 3,5,6-trichloro-2-pyridylphosphate and 3,5,6-trichloro-2-pyridinol.[17] Small amounts of unmetabolized chlorpyrifos have been detected in the blood, brain and liver after accidental human ingestion.[18]

Chlorpyrifos is a cholinesterase inhibitor. Human volunteers (four men per group) were administered oral doses of chlorpyrifos of 0.014 mg/kg bw per day for

101-02069/

27 days, 0.03 mg/kg bw per day for 20 days or 0.10 mg/kg bw per day for nine days.[19] Red blood cell cholinesterase activity was not affected at any level.

Beagle dogs were fed diets containing chlorpyrifos at dose levels of 0, 0.01, 0.03, 0.1, 1.0 or 3.0 mg/kg bw per day for two years.[20] Red blood cell cholinesterase was inhibited in males and females at 1.0 and 3.0 mg/kg bw per day. In a similar study,[21] rats were fed diets containing chlorpyrifos at concentrations of 0, 0.01, 0.03, 0.1, 1.0 and 3.0 mg/kg bw per day for two years. Brain cholinesterase activity was inhibited at 3.0 mg/kg bw per day and slightly depressed at 1.0 mg/kg bw per day. Based on these results, the no-observed-adverse-effect level (NOAEL) for red blood cell and brain cholinesterase inhibition is considered to be 0.1 mg/kg bw per day. The NOAEL in Rhesus monkeys receiving 0.08 mg/kg bw per day of chlorpyrifos by gavage for six months was similar; animals exhibited no depression in red blood cell cholinesterase activity.[22]

In a carcinogenicity study in CD-1 mice, chlorpyrifos was not oncogenic when administered at dose levels up to 15 ppm (1.5 mg/kg bw per day) in food for 105 weeks.[23] Chlorpyrifos was not found to be mutagenic in five microbial assay systems.[24] In a CF-1 mouse teratogenicity study, chlorpyrifos was not teratogenic at doses up to 25 mg/kg bw per day, although significant reductions in plasma and erythrocyte cholinesterase levels were observed in maternal mice at 1 mg/kg bw per day or greater and in foetuses at 10 mg/kg bw per day or more.[25]

Rationale

The ADI for chlorpyrifos has been derived by the Food and Agriculture Organization (FAO) and the World Health Organization (WHO)[12] as follows:

$$\text{ADI} = \frac{0.1 \text{ mg/kg bw per day}}{10} = 0.01 \text{ mg/kg bw per day}$$

where:

- 0.1 mg/kg bw per day is the NOAEL derived from two-year studies in the dog and rat[20,21] and studies with human volunteers[19]
- 10 is the uncertainty factor.

The maximum acceptable concentration (MAC) for chlorpyrifos in drinking water is derived from the ADI as follows:

$$\text{MAC} = \frac{0.01 \text{ mg/kg bw per day} \times 70 \text{ kg} \times 0.20}{1.5 \text{ L/d}} = 0.09 \text{ mg/L}$$

where:

- 0.01 mg/kg bw per day is the ADI established by the FAO/WHO
- 70 kg is the average body weight of an adult
- 0.20 is the proportion of daily intake of chlorpyrifos allocated to drinking water
- 1.5 L/d is the average daily consumption of drinking water for an adult.

References

1. Environment Canada/Agriculture Canada. Pesticide Registrant Survey, 1986 report. Commercial Chemicals Branch, Conservation and Protection, Environment Canada, Ottawa (1987).

2. Agriculture Canada. Guide to the chemicals used in crop protection. 7th edition. Publication No. 1093 (1982).

3. Suntio, L.R., Shiu, W.Y., Mackay, D., Seiber, J.N. and Glotfelty, D. Critical review of Henry's Law constants for pesticides. Rev. Environ. Contam. Toxicol., 103: 1 (1988).

4. Hazardous Substances Databank. Toxicology Data Network. U.S. National Library of Medicine, Bethesda, MD (1988).

5. Worthing, C.R. The pesticide manual — a world compendium. 7th edition. British Crop Protection Council (1983).

6. Environment Canada. Canadian water quality guidelines. Prepared by the Canadian Council of Resource and Environment Ministers (1987).

7. The Royal Society of Chemistry. The agrochemicals handbook. 2nd edition (update 1 — April 1988). Nottingham (1988).

8. Hughes, D.N., Boyer, M.G., Papst, M.H., Fowle, C.D., Rees, G.A.V. and Baulu, P. Persistence of three organophosphorus insecticides in artificial ponds and some biological implications. Arch. Environ. Contam. Toxicol., 9: 269 (1980).

9. Hiebsch, S.C. The occurrence of thirty-five pesticides in Canadian drinking water and surface water. Unpublished report prepared for the Environmental Health Directorate, Department of National Health and Welfare, January (1988).

10. Frank, R. and Logan, L. Pesticide and industrial chemical residues at the mouth of the Grand, Saugeen and Thames rivers, Ontario, Canada, 1981–85. Arch. Environ. Contam. Toxicol., 17: 741 (1988).

11. Department of National Health and Welfare. National pesticide residue limits in foods. Food Directorate, Ottawa (1986).

12. FAO/WHO. Pesticide residues in food — 1982. Evaluations. Data and recommendations of the Joint Meeting on Pesticide Residues, Rome, 23 November – 2 December 1982. FAO Plant Production and Protection Paper No. 49, Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome (1983).

13. Hundley, H.K., Cairns, T., Luke, M.A. and Masumoto, H.T. Pesticide residue findings by the Luke method in domestic and imported foods and animal feeds for fiscal years 1982–1986. J. Assoc. Off. Anal. Chem., 71(5): 875 (1988).

14. Gartrell, M.J., Craun, J.C., Podebarac, D.S. and Gunderson, E.L. Pesticides, selected elements, and other chemicals in adult total diet samples, October 1980 – March 1982. J. Assoc. Off. Anal. Chem., 69(1): 146 (1986).

15. U.K. Department of the Environment. Methods for the examination of waters and associated materials — organophosphorus pesticides in river and drinking water, 1980, tentative method. Her Majesty's Stationery Office, London (1983).

16. Braun, H.E. and Frank, R. Organochlorine and organophosphorus insecticides: their use in eleven agricultural watersheds and their loss to stream waters in southern Ontario, Canada, 1975–1977. Sci. Total Environ., 15: 169 (1980).

17. FAO/WHO. Data sheet on pesticides, No. 18 — Chlorpyrifos. World Health Organization, Geneva (1975).

18. Lores, E.M., Bradway, D.E. and Moseman, R.F. Organophosphorus pesticide poisonings in humans: determination of residues and metabolites in tissues and urine. Arch. Environ. Health, 33: 270 (1978).

19. Coulston, F., Goldberg, L. and Griffin, T. Safety evaluation of Dowco 179 in humans. Unpublished report, Inst. Exp. Pathol. Toxicol., Albany Medical College (1972). (Reviewed in FAO/WHO. 1972 evaluations of some pesticide residues in food. WHO Pesticide Residue Series No. 2, World Health Organization, Geneva [1973].)

20. McCollister, S.B., Kociba, R.J., Gehring, P.J. and Humiston, C.G. Results of two-year dietary feeding studies on Dowco 179 in beagle dogs. Unpublished report T35.12-44793-18, Dow Chemical Co. (1971). (Reviewed in FAO/WHO. 1972 evaluations of some pesticide residues in food. WHO Pesticide Residue Series No. 2, World Health Organization, Geneva [1973].)

21. McCollister, S.B., Kociba, R.J., Gehring, P.J. and Humiston, C.G. Results of two-year dietary feeding studies of Dowco 179 in rats. Unpublished report NBT35.12-44793-21, Dow Chemical Co. (1971). (Reviewed in FAO/WHO. 1972 evaluations of some pesticide residues in food. WHO Pesticide Residue Series No. 2, World Health Organization, Geneva [1973].)

22. Coulston, F., Goldberg, L., Abraham, R., Benito, K.F., Griffin, T.B. and Norvell, M. Final report on safety evaluation and metabolic studies on Dowco 179 (IN 151). Unpublished report, Inst. Exp. Pathol. Toxicol., Albany Medical College (1971). (Reviewed in FAO/WHO. 1972 evaluations of some pesticide residues in food. WHO Pesticide Residue Series No. 2, World Health Organization, Geneva [1973].)

23. Warner, S.D., Gerbig, C.G., Strebing, R.J. and Molello, J.A. Results of a two-year toxicity and oncogenicity study of chlorpyrifos administered to CD-1 mice in the diet. Unpublished report, Dow Chemical Co. (1980), reviewed in reference 12.

24. Poole, D.C., Simmon, V.F. and Newell, G.W. In vitro mutagenic activity of fourteen pesticides. Toxicol. Appl. Pharmacol., 41: 196 (1977).

25. Deacon, M.M., Murray, J.S., Pilney, M.K., Dittenber, D.A., Hanley, T.R., Jr. and John, J.A. The effects of orally administered chlorpyrifos on embryonal and foetal development in mice. Unpublished report, Dow Chemical Co. (1979).

Février 1986
(révisé en mars 1989)

Le chlorpyrifos

Recommandation

La concentration maximale acceptable (CMA) de chlorpyrifos dans l'eau potable est de 0,09 mg/L (90 µg/L).

Propriétés physico-chimiques, utilisations et sources de contamination

Le chlorpyrifos ($C_9H_{11}Cl_3NO_3PS$) est un insecticide organophosphoré utilisé pour lutter contre les moustiques, les mouches, divers nuisibles dans les cultures par épandage sur le sol ou le feuillage, les nuisibles de maison et les larves aquatiques. Il sert aussi à lutter contre les ectoparasites chez l'agneau et les bêtes à cornes. De 100 000 à 500 000 kg de ce produit sont utilisés chaque année au Canada.[1]

La pression de vapeur du chlorpyrifos est de $2{,}49 \times 10^{-3}$ Pa à 25°C; sa solubilité dans l'eau est de 2 mg/L à 25°C.[2] La plage des valeurs signalées du logarithme de son coefficient de partage octanol–eau est élevée, variant de 4,82 à 5,11.[3]

Le chlorpyrifos est fortement absorbé par le sol; on ne prévoit donc pas qu'il ait beaucoup tendance à la lixiviation.[4] Il persiste dans le sol pendant des périodes allant de 60 à 120 jours.[5] Sa dégradation est principalement attribuable à l'action microbienne.[6] Ses produits de dégradation comprennent le trichloro-3,5,6 pyridinol-2, qui est ensuite scindé en composés organochlorés et en dioxyde de carbone.[7] La vitesse d'hydrolyse du chlorpyrifos dans l'eau augmente en fonction du pH et de la température ainsi qu'en présence de cuivre.[5] De 30 à 60 pour cent de tout le chlorpyrifos présent en phase aqueuse peut disparaître en moins de 24 heures par adsorption, dégradation et vaporisation.[8]

Exposition

On n'a pas décelé la présence de chlorpyrifos dans les 511 échantillons prélevés dans les réseaux publics et privés de distribution d'eau potable, entre autres dans le Toronto Métropolitain (de 1971 à 1982), au Manitoba (1986) ainsi qu'en Alberta (de 1978 à 1985) (limites de détection : 0,20 et 0,04 µg/L).[9] On n'en a pas trouvé non plus dans les 446 échantillons d'eau superficielle recueillis dans le bassin hydrographique des rivières Grand et Thames, bien que ce produit ait été utilisé à raison de presque 3 000 et 7 500 kg/année dans l'une et l'autre de ces deux régions (limite de détection : 0,1 µg/L).[10]

D'après la limite maximale de résidus fixée par la Direction des aliments du ministère de la Santé nationale et du Bien-être social,[11] l'apport alimentaire quotidien maximal de chlorpyrifos est, en théorie, de 0,07 mg/jour, ce qui représente 10 pour cent de l'apport quotidien acceptable (AQA), qui est de 0,7 mg/jour pour un adulte pesant 70 kg.[12] On a décelé du chlorpyrifos aux États-Unis dans seulement 49 échantillons d'aliments fabriqués au pays sur 6 391, à des concentrations inférieures à 2,0 ppm dans 94 pour cent des cas; dans les aliments importés, on a décelé du chlorpyrifos dans 1 777 échantillons sur 12 044, sauf dans cinq cas, à des teneurs égales ou inférieures à 0,5 µg/g.[13] L'apport alimentaire quotidien de chlorpyrifos a été évalué à 0,241 µg d'après une étude du panier de provisions du consommateur américain.[14]

Méthodes d'analyse et techniques de traitement

Le dosage des insecticides organophosphorés peut se faire par extraction séparée à l'hexane et au dichlorométhane, séparation par chromatographie en phase gazeuse et détection thermionique ou photométrique de flamme (limite de détection : 1 µg/L);[15] la séparation peut aussi se faire par chromatographie gaz–liquide, puis détection par photométrie de flamme (limite de détection : 0,1 µg/L).[16]

On n'a trouvé aucun renseignement concernant l'efficacité des techniques actuelles de traitement permettant d'éliminer le chlorpyrifos de l'eau potable.

Effets sur la santé

Le chlorpyrifos est facilement absorbé par le tube digestif et sa métabolisation est rapide. Les métabolites sont excrétés principalement dans les urines et, à un degré moindre, dans les fèces; les principaux métabolites sont le phosphate de trichloro-3,5,6

pyridyle-2 et le trichloro-3,5,6 pyridinol-2.[17] On a décelé de petites quantités de chlorpyrifos non métabolisé dans le sang, le cerveau et le foie après ingestion accidentelle par les humains.[18]

Le chlorpyrifos est un inhibiteur de la cholinestérase. Des humains (quatre hommes par groupe) ont été soumis volontairement à l'administration de chlorpyrifos par voie orale à raison de 0,014 mg/kg p.c. par jour pendant 27 jours, de 0,03 mg/kg p.c. par jour pendant 20 jours ou de 0,10 mg/kg p.c. par jour pendant neuf jours.[19] Aucune de ces doses n'a modifié chez eux l'activité de la cholinestérase érythrocytaire.

Des chiens beagle ont été exposés pendant deux ans à des aliments renfermant des teneurs en chlorpyrifos de 0, de 0,01, de 0,03, de 0,1, de 1,0 ou de 3,0 mg/kg p.c. par jour.[20] Les doses de 1,0 et de 3,0 mg/kg p.c. par jour ont inhibé la cholinestérase érythrocytaire tant chez les mâles que chez les femelles. Au cours d'une étude analogue,[21] des rats ont reçu une alimentation renfermant des doses de chlorpyrifos de 0, de 0,01, de 0,03, de 0,1, de 1,0 et de 3,0 mg/kg p.c. par jour pendant deux ans. On a constaté que l'activité de la cholinestérase du cerveau était inhibée à la dose de 3,0 mg/kg p.c. par jour alors qu'elle était légèrement abaissée à la dose de 1,0 mg/kg p.c. par jour. D'après ces résultats, la dose sans effet nocif observé (DSENO) pour l'inhibition de la cholinestérase des érythrocytes et du cerveau serait de 0,1 mg/kg p.c. par jour. On a observé une DSENO analogue chez des singes Rhésus ayant reçu par gavage une dose quotidienne de chlorpyrifos de 0,08 mg/kg p.c. pendant six mois; on n'a constaté aucune diminution de l'activité de la cholinestérase érythrocytaire chez ces animaux.[22]

Au cours d'une étude du pouvoir cancérogène chez la souris CD-1, l'administration de doses de chlorpyrifos atteignant 15 ppm (1,5 mg/kg p.c. par jour) pendant 105 semaines avec les aliments n'a pas entraîné d'effet oncogène.[23] Le chlorpyrifos ne s'est pas révélé mutagène dans cinq systèmes de dosage microbien[24]. Au cours d'une étude du pouvoir tératogène chez la souris CF-1, l'administration de doses quotidiennes de chlorpyrifos atteignant 25 mg/kg p.c. n'a pas occasionné d'effet tératogène, bien que des réductions importantes des taux de cholinestérase plasmatique ou érythrocytaire aient été observés à des doses quotidiennes d'au moins 1 mg/kg p.c. chez les mères et d'au moins 10 mg/kg p.c. chez les foetus.[25]

Justification

L'AQA de chlorpyrifos a été calculé par l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) et l'Organisation mondiale de la santé (OMS)[12] comme suit :

$$\text{AQA} = \frac{0{,}1 \text{ mg/kg p.c. par jour}}{10} = 0{,}01 \text{ mg/kg p.c. par jour}$$

où :

- 0,1 mg/kg p.c. par jour est la dose sans effet nocif observé obtenue à la suite d'une étude d'une durée de deux ans chez le chien et le rat[20,21] et d'études réalisées chez des volontaires humains[19]
- 10 est le facteur d'incertitude.

La concentration maximale acceptable (CMA) de chlorpyrifos dans l'eau potable a été calculée à partir de l'AQA comme suit :

$$\text{CMA} = \frac{0{,}01 \text{ mg/kg p.c. par jour} \times 70 \text{ kg} \times 0{,}20}{1{,}5 \text{ L/jour}} = 0{,}09 \text{ mg/L}$$

où :

- 0,01 mg/kg p.c. par jour est l'AQA établi par la FAO et l'OMS
- 70 kg est le poids corporel moyen d'un adulte
- 0,20 est la proportion de l'apport quotidien de chlorpyrifos attribuée à l'eau potable
- 1,5 L/jour est la consommation moyenne quotidienne d'eau potable d'un adulte.

Références bibliographiques

1. Environnement Canada/Agriculture Canada. Sondage auprès des fabricants de pesticides enregistrés, rapport de 1986. Direction des produits chimiques commerciaux, Conservation et Protection, Environnement Canada, Ottawa (1987).

2. Agriculture Canada. Guide des produits chimiques utilisés pour la protection des cultures. 7e édition. Publication n° 1093 (1982).

3. Suntio, L.R., Shiu, W.Y., Mackay, D., Seiber, J.N. et Glotfelty, D. Critical review of Henry's Law constants for pesticides. Rev. Environ. Contam. Toxicol., 103: 1 (1988).

4. Hazardous Substances Databank. Toxicology Data Network. U.S. National Library of Medicine, Bethesda, MD (1988).

5. Worthing, C.R. The pesticide manual — a world compendium. 7e édition. British Crop Protection Council (1983).

6. Environnement Canada. Recommandations pour la qualité des eaux au Canada. Préparé par le Conseil canadien des ministres des ressources et de l'environnement (1987).

7. The Royal Society of Chemistry. The agrochemicals handbook. 2e édition (première mise à jour, avril 1988). Nottingham (1988).

8. Hughes, D.N., Boyer, M.G., Papst, M.H., Fowle, C.D., Rees, G.A.V. et Baulu, P. Persistence of three organophosphorus insecticides in artificial ponds and some biological implications. Arch. Environ. Contam. Toxicol., 9: 269 (1980).

9. Hiebsch, S.C. The occurrence of thirty-five pesticides in Canadian drinking water and surface water. Rapport non publié préparé pour la Direction de l'hygiène du milieu, ministère de la Santé nationale et du Bien-être social, janvier (1988).

10. Frank, R. et Logan, L. Pesticide and industrial chemical residues at the mouth of the Grand, Saugeen and Thames rivers, Ontario, Canada, 1981–85. Arch. Environ. Contam. Toxicol., 17: 741 (1988).

11. Ministère de la Santé nationale et du Bien-être social. National pesticide residue limits in foods. Direction des aliments, Ottawa (1986).

12. FAO/OMS. Pesticide residues in food – 1982. Evaluations. Données et recommandations présentées à la réunion sur les résidus de pesticides tenue à Rome du 23 novembre au 2 décembre 1982. Publication n° 49 de la FAO sur la production et la protection des végétaux, Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture, Rome (1983).

13. Hundley, H.K., Cairns, T., Luke, M.A. et Masumoto, H.T. Pesticide residue findings by the Luke method in domestic and imported foods and animal feeds for fiscal years 1982–1986. J. Assoc. Off. Anal. Chem., 71(5): 875 (1988).

14. Gartrell, M.J., Craun, J.C., Podebarac, D.S. et Gunderson, E.L. Pesticides, selected elements, and other chemicals in adult total diet samples, October 1980 – March 1982. J. Assoc. Off. Anal. Chem., 69(1): 146 (1986).

15. U.K. Department of the Environment. Methods for the examination of waters and associated materials — organophosphorus pesticides in river and drinking water, 1980, tentative method. Her Majesty's Stationery Office, Londres (1983).

16. Braun, H.E. et Frank, R. Organochlorine and organophosphorus insecticides: their use in eleven agricultural watersheds and their loss to stream waters in southern Ontario, Canada, 1975–1977. Sci. Total Environ., 15: 169 (1980).

17. FAO/OMS. Fiche technique sur les pesticides, n° 18 : chlorpyrifos. Organisation mondiale de la santé, Genève (1975).

18. Lores, E.M., Bradway, D.E. et Moseman, R.F. Organophosphorus pesticide poisonings in humans: determination of residues and metabolites in tissues and urine. Arch. Environ. Health, 33: 270 (1978).

19. Coulston, F., Goldberg, L. et Griffin, T. Safety evaluation of Dowco 179 in humans. Rapport non publié, Inst. Exp. Pathol. Toxicol., Albany Medical College (1972). (Revu dans FAO/OMS. 1972 evaluations of some pesticide residues in food. Série n° 2 de l'OMS sur les résidus de pesticides, Organisation mondiale de la santé, Genève [1973].)

20. McCollister, S.B., Kociba, R.J., Gehring, P.J. et Humiston, C.G. Results of two-year dietary feeding studies on Dowco 179 in beagle dogs. Rapport non publié T35.12-44793-18, Dow Chemical Co. (1971). (Revu dans FAO/OMS. 1972 evaluations of some pesticide residues in food. Série n° 2 de l'OMS sur les résidus de pesticides, Organisation mondiale de la santé, Genève [1973].)

21. McCollister, S.B., Kociba, R.J., Gehring, P.J. et Humiston, C.G. Results of two-year dietary feeding studies of Dowco 179 in rats. Rapport non publié NBT35.12-44793-21, Dow Chemical Co. (1971). (Revu dans FAO/OMS. 1972 evaluations of some pesticide residues in food. Série n° 2 de l'OMS sur les résidus de pesticides, Organisation mondiale de la santé, Genève [1973].)

22. Coulston, F., Goldberg, L., Abraham, R., Benito, K.F., Griffin, T.B. et Norvell, M. Final report on safety evaluation and metabolic studies on Dowco 179 (IN 151). Rapport non publié, Inst. Exp. Pathol. Toxicol., Albany Medical College (1971). (Revu dans FAO/OMS. 1972 evaluations of some pesticide residues in food. Série n° 2 de l'OMS sur les résidus de pesticides, Organisation mondiale de la santé, Genève [1973].)

23. Warner, S.D., Gerbig, C.G., Strebing, R.J. et Molello, J.A. Results of a two-year toxicity and oncogenicity study of chlorpyrifos administered to CD-1 mice in the diet. Rapport non publié, Dow Chemical Co. (1980), revu au renvoi 12.

24. Poole, D.C., Simmon, V.F. et Newell, G.W. In vitro mutagenic activity of fourteen pesticides. Toxicol. Appl. Pharmacol., 41: 196 (1977).

25. Deacon, M.M., Murray, J.S., Pilney, M.K., Dittenber, D.A., Hanley T.R., Jr. et John, J.A. The effects of orally administered chlorpyrifos on embryonal and foetal development in mice. Rapport non publié, Dow Chemical Co. (1979).